

血尿を契機に発見された足底悪性黒色腫の膀胱転移の1例

前田 高宏^{1*}, 内田 康光¹, 甲田 とも², 松井はるか²
 河原 由恵², 里 悌子³, 中島 史雄¹
¹けいゆう病院泌尿器科, ²けいゆう病院皮膚科
³けいゆう病院臨床検査科

METASTATIC MALIGNANT MELANOMA OF THE URINARY BLADDER PRESENTING WITH HEMATURIA: A CASE REPORT

Takahiro MAEDA¹, Yasumitsu UCHIDA¹, Tomo KOUDA², Haruka MATSUI²,
 Yoshie KAWAHARA², Teiko SATO³ and Fumio NAKAJIMA¹

¹The Department of Urology, Keiyu Hospital

²The Department of Dermatology, Keiyu Hospital

³The Department of Surgical Pathology, Keiyu Hospital

A 65-year-old man complained of macroscopic hematuria and urinary obstruction. A blood clot in the bladder eliminated transurethrally demonstrated a solitary tumor at the dome of the bladder. Transurethral resection of the bladder tumor (TUR-Bt) was performed, and histological diagnosis was malignant melanoma. Physical examination revealed a black-pigmented site on the lateral border of the right foot sole, which was dermatologically diagnosed as malignant melanoma. The vesical site was diagnosed as a metastatic melanoma of the bladder. Metastatic neoplasms of the bladder are rare, ranging from 0.1 to 6.2 percent of all bladder tumors. To our knowledge, approximately forty percent of metastatic neoplasms of the bladder originate from melanoma. Therefore, an atypical nodular lesion encountered during cystoscopy may be metastasis of malignant melanoma and dermatic lesions should be investigated.

(Hinyokika Kiyo 54 : 787-790, 2008)

Key words : Malignant melanoma, Urinary bladder, Metastasis, Macroscopic hematuria

緒 言

悪性黒色腫はメラノサイトや母斑細胞が悪性化したもので、あらゆる腫瘍の中で最も予後の悪いものの1つといわれている。本腫瘍の尿路生殖器への転移病変は死後の解剖で明らかになることが多く、生存中に発見されることは比較的稀である。今回われわれは原発不明癌の精査中に、血尿を契機に発見された足底悪性黒色腫の膀胱転移の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 65歳, 男性
 主訴 : 貧血の精査を希望
 既往歴 : 48歳, 高血圧症 (内服加療中). 53歳, 胆嚢ポリープ (胆嚢摘除術)
 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2007年3月感冒にて近医受診。血算数でHb 7.1 g/dl, MCV 83.1 fl と正球性貧血を認め、便潜血も陽性であったことから貧血精査のため当院内科に紹介された。上下部消化管内視鏡検査を施行したが、貧血の原因となる病巣はなく、精査のため入院することとなった。

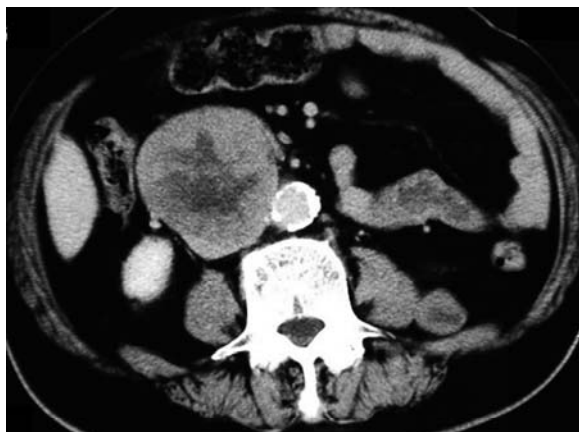
初診時現症 : 身長 178 cm, 体重 83 kg, 体温 36.5°C, 血圧 126/60 mmHg. 栄養状態は良好で意識清明。理学所見は、眼瞼結膜に軽度貧血があった。明らかな表在リンパ節の腫脹は認めなかった。腹部は右肋骨弓下に手術痕を認め、また右側腹部に手拳大の腫瘤を触知した。同部位に圧痛は認めなかった。

入院時検査所見 : 血算 ; WBC 6,540/ μ l, RBC 319万/ μ l, Hb 7.2 g/dl, Ht 24.8%, MCV 78 fl, MCH 22.6 pg, Plt 55.1/ μ l. 生化学 ; Na 145 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 18 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, AST 16 U/l, ALT 15 U/l, LDH 274 U/l, T-Bil 0.3 mg/dl, ALP 222 U/l, γ -GTP 34 U/l, CRP 1.55 mg/dl. 小球性低色素性の貧血を認め、LDH, CRP の軽

* 現 : 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室



A



B

Fig. 1. Computerized tomography with contrast enhancement revealed a hypervascular mass on the upper pole of right kidney (A) and at the level of the lower pole of right kidney (B).

度上昇を示す以外は異常を認めなかった。

検尿一般：定性蛋白 (1+)，糖 (-)。尿沈渣；WBC 10~20/hpf, RBC 1~5 /hpf. 尿細胞診；class IIIb

画像検査：腹部CT検査では右腎の上方に、淡く造影される径5 cmの充実性腫瘍性病変を、また右腎下極レベルでは内部に壊死性変化を伴う径8 cmの腫瘍を認めた (Fig. 1)。その他、腹腔内に最大6 cm、殿部、左股関節背側にも多発性の腫瘍を認めた。リンパ腫を疑いGaシンチグラフィを施行したが、Gaの集積が弱く否定的であった。

病理組織学的所見 (殿部生検)：確定診断を得るため殿部の腫瘍を組織採取針を用いて生検した。腫瘍は、明瞭な核小体を含む腫大核と豊富な胞体を有する核偏在性の細胞からなっていた。細胞相互の接着性には乏しく、低分化癌を第一に考える所見であったが原発巣を特定するのは難しかった。

入院後経過：入院後、無痛性の凝血塊を伴う血尿が

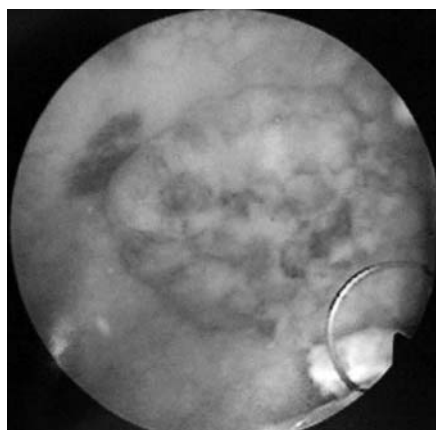


Fig. 2. Cystoscopy demonstrated a solitary tumor at the dome of the bladder.

顕著となり、凝血塊により尿閉となったため、内視鏡的膀胱内血腫除去術を施行した。腰椎麻酔下に血腫を除去したところ、膀胱頂部に径2 cmの腫瘍性病変を認め同部位からの出血がみられた (Fig. 2)。止血をかねて同部のTUR-Btを施行した。両側尿管口からの血尿は認めなかった。病理組織診断では、殿部の生検組織と類似した未分化癌を考えたが、被覆上皮が保たれている所見もあり、転移性腫瘍を除外するために、各種免疫染色を施行した。その結果、keratin (AE1/AE3), CEA, EMAといった上皮性マーカーは陰性であった。一方、vimentin染色やS-100蛋白抗体、HMB45抗体が陽性であり (Fig. 3)、悪性黒色腫と診断された。また、Masson-Fontana染色では、腫瘍胞体内にメラニンの存在が確認された (Fig. 3)。原発巣を確認するため、体表面の診察をしたところ右足踵部に径2.5 cm大の境界明瞭な不整形の黒褐色斑を認めた (Fig. 4)。以上の所見より、膀胱と腹腔内腫瘍は悪性黒色腫の多発転移と診断した。他臓器に転移を有する悪性黒色腫は (UICC/AJCC 2002) の病期分類ではstage IV期にあたり、これらの転移巣には有効な外科的な治療法がないため、DTIC (dimethyl triazenoimidazole carboxamide；ダカルバジン)、ACNU (nimustine hydrochloride；塩酸ニムスチン)、VCR (vincristine sulfate；硫酸オンコビン) の3者併用によるDAV療法に、IFN-βの局所投与を併用するDAVFeron療法を3クール施行した。化学療法施行後の病変評価では、原発巣の増大はなかったが、転移巣の数、大きさともに増大傾向にある。

考 察

悪性黒色腫は化学・放射線治療に抵抗し転移を生じやすく、好発転移部位はリンパ節 (42~59%)、肺 (18~36%)、肝臓 (14~20%) などである¹⁾。一方、悪性黒色腫の剖検例では、膀胱転移は14~22%もみられる²⁾。しかし、尿路生殖器への転移病変は症状を呈

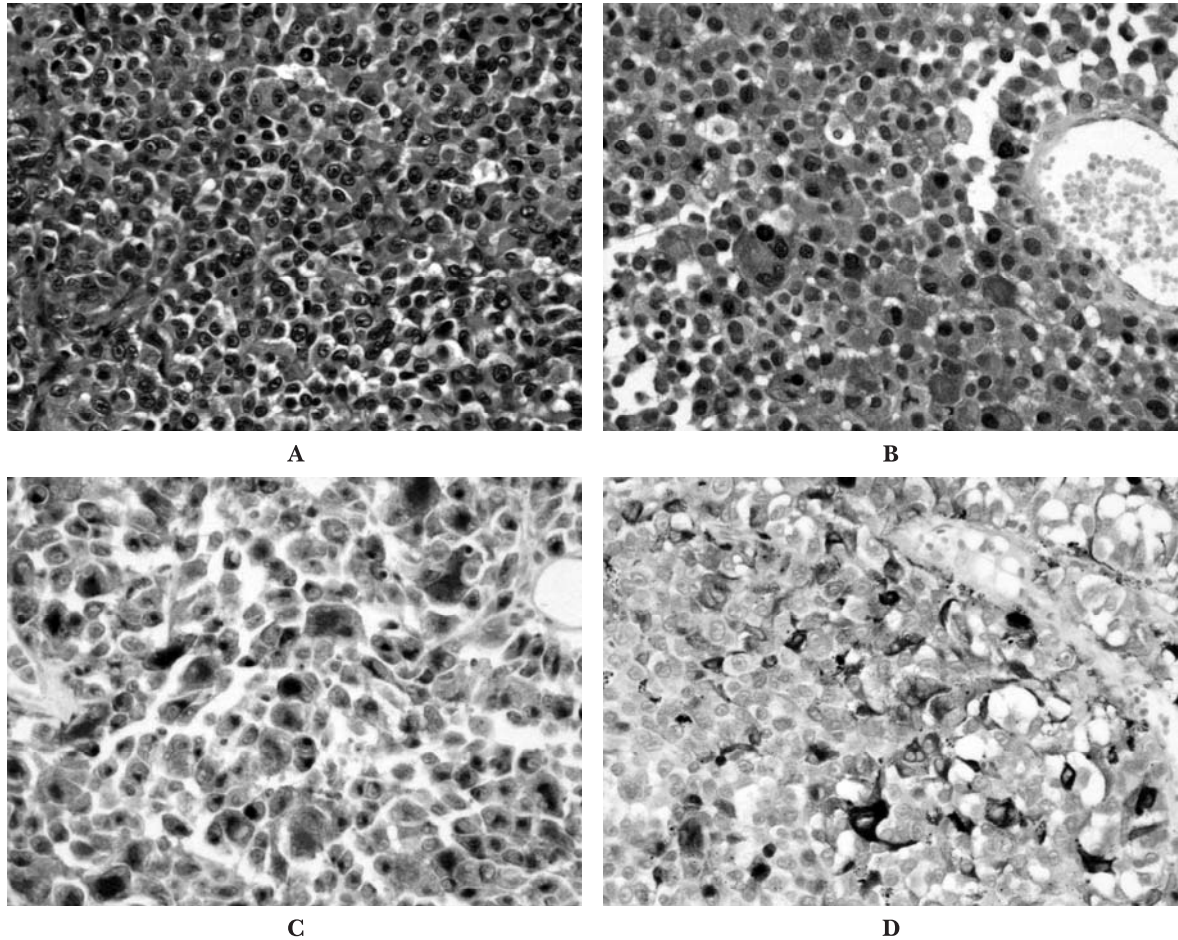


Fig. 3. Metastatic malignant melanoma of the bladder. A: The HE staining showed that the tumor composed of small cells with a high nucleus-cytoplasm ratio. B-C: Immunohistochemical stainings for S-100 and HMB-45 were positive. D: Masson-Fontana staining revealed the melanin pigment as the dark brown silver granules.

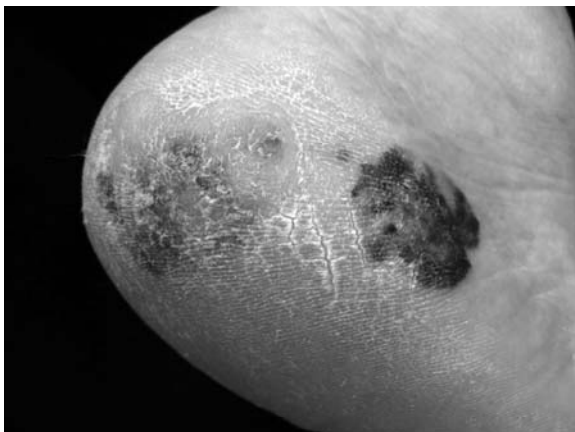


Fig. 4. Black-pigmented site on the lateral border of right foot sole.

しにくいことや発見された時にはすでに進行期で予後が短いことから、生存中には膀胱転移が認識されていないことが多いとされる³⁾。

また、膀胱に転移した悪性腫瘍という観点からみると、Goldstein ら⁴⁾は146例の転移性膀胱腫瘍を解析し、そのうち55例(37.7%)が悪性黒色腫の転移であ

ると、また Sheehan ら⁵⁾は5,200例の剖検例のうち21例に転移性膀胱腫瘍を認め、そのうち8例(38.0%)が悪性黒色腫の転移であると報告している。

膀胱悪性黒色腫の膀胱鏡所見は、腫瘍細胞がメラニン色素を産生するので病変部は青黒色にみえることが多い⁶⁾。ただし、稀に腫瘍細胞がメラニン産生能を欠如し、色素沈着を伴わない無色素性黒色腫(amelanotic melanoma)もあるとされている⁷⁾。

Khalbuss らは、原発・転移の如何にかかわらず、膀胱悪性黒色腫の診断は尿の細胞診で可能であるとしている。その細胞の特徴は、i) 細胞同士の接着がよくないこと、ii) 細胞質のメラニン色素の存在、iii) 特異な核構造、核のサイズ、奇抜な有糸分裂像、iv) マクロファージの細胞質にもメラニン色素が見られると報告している⁸⁾。しかし、本症例の様にメラニン色素の産生が少ない黒色腫の場合は、細胞診だけで診断することは難しいと考えられ、組織診で診断をつける必要があったかと思われる。

組織診断の場合、本症例のような分化度の低い腫瘍の鑑別疾患のために免疫染色を行う。スクリーニング

のために keratin, vimentin, LCA, 抗 S-100 の 4 抗体を使用することが勧められる。さらに黒色腫では特異度の高い HMB-45 抗体を用いて黒色腫の診断が出来る。近年開発された抗 MART-1, 抗 Melan-A 抗体は HMB-45 抗体に比較して陽性率が約100%と非常に高いだけでなく陽性細胞も多数でより染色が強い。さらに両抗体は無色素性黒色腫にも高い陽性率を示し、黒色腫の免疫染色による診断精度を飛躍的に向上させた⁹⁾。一方、銀親和性反応を利用した Masson-Fontana 染色では melanosome 中の銀が還元され銀粒子を析出し黒色を呈し診断することが可能となる。

膀胱の悪性黒色腫が原発性か転移性かを鑑別することは治療の上で重要である。原発性である条件として、i) 以前の皮膚病変のないこと、ii) 皮膚の悪性黒色腫の悪化でないこと、iii) 他の内臓器原発の悪性黒色腫がないこと、iv) 再発様式が膀胱が最初の悪性黒色腫の領域として矛盾しないこと v) 膀胱部の辺縁に粘膜の辺縁に見られるような非典型的なメラノサイトが含まれていることが挙げられている²⁾。本症例では、皮膚病変が存在し、他の内臓器にも病変を有していることから転移性病変と判断した。

膀胱転移を有する悪性黒色腫は、病期分類 stage IV (UICC/AJCC 2002) であり、2年生存率は13%とされている。遠隔転移を有する場合の治療法として米国 FDA は DTIC (dimethyl triazenoimidazole carboxamide) 単独による化学療法を推奨しているが、750人の phase III study では response rate 7%, CR に限っては1%以下と治療成績は芳しくない¹⁰⁾。本邦では、従来から DTIC (80~140 mg/m² day1~5) に ACNU (50~80 mg/m² day 1) と VCR (0.5~0.8 mg/m² day 1) を併用した DAV 療法に IFN β 1日300万単位を5日間原発巣周囲に局注する DAVFeron 療法を4~6週間ごとに繰り返す治療法が用いられることが多かったが、多くは化学療法抵抗性である¹¹⁾。2007年に作成された皮膚悪性腫瘍ガイドラインによると、遠隔転移を有する悪性黒色腫の治療として、単発で根治的な切除が可能な場合は外科的切除や、肝臓転移に対し症状緩和目的に塞栓療法が推奨されているが、本症例の様に他臓器に複数の転移病巣を有する場合は、FDA の指摘と同様に DTIC の単剤化学療法を上回る治療法は存在しないとされている。その様な現状の中で、遠隔転移を有する黒色腫に対しての新しい治療法(樹状細胞療法、遺伝子治療、分子標的治療)が臨床試験されているものの、生存期間の延長効果が明らかな治療法は現時点では存在していない¹²⁻¹⁴⁾。

結 語

血尿を契機に、足底の悪性黒色腫の膀胱転移を診断

した。悪性黒色腫の尿路系への転移は症状を欠くことが多いとされるが、転移性膀胱腫瘍のおよそ4割が悪性黒色腫の転移であるという報告もあることから、非典型的な膀胱腫瘍に遭遇した際は、鑑別疾患の1つに挙げるべきと考える。

本論文の要旨は第73回神奈川県泌尿器科医会にて発表した。

文 献

- 1) Fink W, Zimpfer A and Ugurel S: Mucosal metastases in malignant melanoma. *Onkologie* **26**: 249-251, 2003
- 2) Stein BS and Kendall AR: Malignant melanoma of the genitourinary tract. *J Urol* **132**: 859-868, 1984
- 3) Lee CS, Komenaka IK, Hurst-Wicker KS, et al.: Management of metastatic malignant melanoma of the bladder. *Urology* **62**: 351xi, 2003
- 4) Goldstein AG: Metastatic carcinoma to the bladder. *J Urol* **98**: 209-215, 1967
- 5) Sheehan EE, Greenberg SD and Scott R: Metastatic neoplasms of the bladder. *J Urol* **90**: 281-284, 1963
- 6) Demirkesen O, Yaycioglu O, Uygun N, et al.: A Case of metastatic malignant melanoma presenting with hematuria. *Urol Int* **64**: 118-120, 2000
- 7) Kato T, Tabata N, Suetake T, et al.: Non-pigmented nodular plantar melanoma in 12 Japanese patients. *Br J Dermatol* **136**: 207-211, 1997
- 8) Khalbuss WE, Hossain M and Elhosseiny A: Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology. *Acta Cytol* **45**: 631-635, 2001
- 9) 泉 美貴: 悪性黒色腫の診断に役立つ免疫組織化学. 悪性黒色腫の診断・治療指針. 斎田俊明, 山本明史編. pp 60-66, 金原出版, 東京, 2001
- 10) O'Day S and Boasberg P: Management of metastatic melanoma 2005. *Surg Oncol Clin North Am* **15**: 419-437, 2006
- 11) 宇原 久: 治療一進行期悪性黒色腫の治療. 悪性黒色腫の診断・治療指針. 斎田俊明, 山本明史編. pp 123-130, 金原出版, 東京, 2001
- 12) Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10**: 909-915, 2004
- 13) Schadendorf D: Gene-based therapy of malignant melanoma. *Semin Oncol* **29**: 503-512, 2002
- 14) Strumberg D: Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today* **41**: 773-784, 2005

(Received on April 16, 2008)

(Accepted on July 8, 2008)